

17.3.2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 3月17日
Date of Application:

出願番号 特願2003-071459
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-071459]

出願人 宇部興産株式会社
Applicant(s):

REC'D 29 APR 2004

WIPO

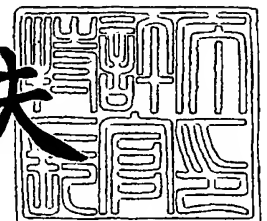
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月14日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 TSP030302

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C227/18

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 山本 康仁

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 宮田 博之

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 古根川 唯泰

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 坂田 一馬

【特許出願人】

【識別番号】 000000206

【氏名又は名称】 宇部興産株式会社

【代表者】 常見 和正

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 012254

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】

要約書 1

【ブルーフの要否】

要

【書類名】 明細書

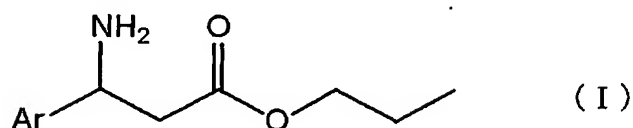
【発明の名称】 光学活性 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸及び光学活性 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステルの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

加水分解酵素の存在下、一般式 (I)

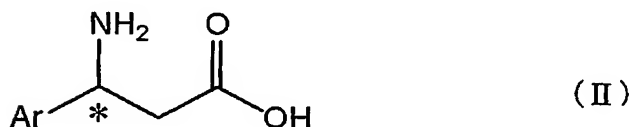
【化 1】



(式中、Ar は、置換基を有していても良いアリール基を示す。)

で示される 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解反応させて、一般式 (II)

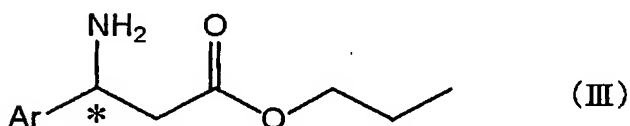
【化 2】



(式中、Ar は、前記と同義である。)

で示される光学活性 (S 又は R) - 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸を生成させるとともに、一般式 (III)

【化 3】



(式中、Ar は、前記と同義である。)

で示される未反応の光学活性 (R 又は S) - 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-プロピルエステル (なお、一般式 (II) の化合物とは逆の立体絶対配置を有する。) を得ることを特徴とする、光学活性 3-アミノ-3-アリールプロ

ピオン酸及び光学活性 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステルの製造方法。

【請求項 2】

加水分解酵素が、プロテアーゼ、エステラーゼ又はリパーゼである請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】

加水分解酵素が、Burkholderia cepacia (Pseudomonas cepacia) を起源とするリパーゼである請求項 1 又は 2 記載の製造方法。

【請求項 4】

加水分解反応を、水溶媒中、緩衝液溶媒中、有機溶媒と水との 2 相系溶媒中、又は有機溶媒と緩衝液との 2 相系溶媒中で行う請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 5】

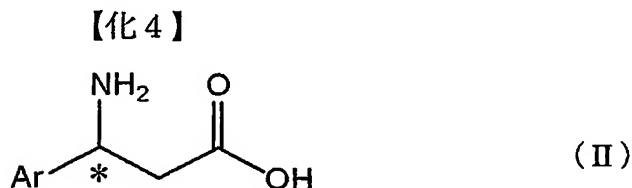
有機溶媒が、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類又はエーテル類、或いはそれらの混合溶媒である請求項 4 記載の製造方法。

【請求項 6】

有機溶媒がシクロヘキサンである請求項 4 又は 5 記載の製造方法。

【請求項 7】

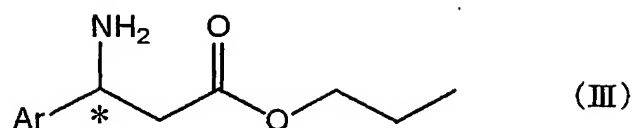
加水分解反応によって生成した一般式 (II)



(式中、Ar は、前記と同義である。)

で示される光学活性 (S 又は R) - 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸と一般式 (III)

【化 5】



(式中、Ar は、前記と同義である。)

で示される未反応の光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - アリールプロピオン酸 n - プロピルエステル (なお、一般式 (II) の化合物とは逆の立体絶対配置を有する。) との混合物からそれぞれを単離する請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 8】

Ar がフェニル基又は 4 - トリル基である請求項 1 又は 7 記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、3 - アミノ - 3 - アリールプロピオン酸 n - プロピルエステル (ラセミ体混合物) から、同時に光学活性 (S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - アリールプロピオン酸と光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - アリールプロピオン酸エステルを得る方法に関する。これら 3 - アミノ - 3 - アリールプロピオン酸及びそのエステルは、生理活性ペプチドやラクタム系抗生物質の原料又は合成中間体として有用である。

【0002】

【従来の技術】

従来、加水分解酵素を用いて、3 - アミノ - 3 - アリールプロピオン酸エステル (ラセミ体混合物) から、同時に光学活性 (S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - アリールプロピオン酸と光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - アリールプロピオン酸エステルを得る方法としては、*Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) を起源とするリパーゼ (商品名: Amano PS) の存在下、3 - アミノ - 3 - アリールプロピオン酸エチルエステル (ラセミ体混合物) を水中で片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解させて、光学活性 3 - (S) - アミノ - 3 - アリールプロピオン酸及び光学

活性 3-(R)-アミノ-3-アリールプロピオン酸エチルエステルを得る方法が開示されている（例えば、非特許文献 1 参照。）。しかしながら、この方法では、酵素によるエナンチオマー間の選択性の指標である E 値が低いという問題があった。なお、E 値は、速度論的光学分割の選択性の指標として幅広く利用されている（例えば、非特許文献 2 参照。）。

【0003】

【非特許文献 1】

Tetrahedron Lett., 41, 2679 (2000)

【0004】

【非特許文献 2】

J. Am. Chem. Soc., 104, 7294 (1982)

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、簡便な方法によって、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステル（ラセミ体混合物）から、高い E 値で、同時に光学活性（S 又は R）-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸と光学活性（R 又は S）-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステルとを得る、工業的に好適な光学活性 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸及び光学活性 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステルの製造方法を提供するものである。

【0006】

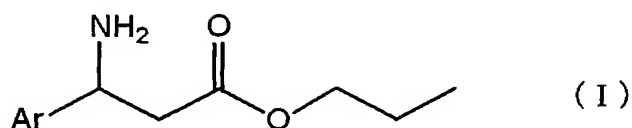
【課題を解決するための手段】

そこで、当研究者らは、光学分割すべき 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステル（ラセミ体混合物）のエステル部位に注目して鋭意検討したところ、エステル基が n-プロピル基である基質のみが、本加水分解反応において、特異的に高い E 値を示すことを見出した。

即ち、本発明の課題は、加水分解酵素の存在下、一般式 (I)

【0007】

【化6】



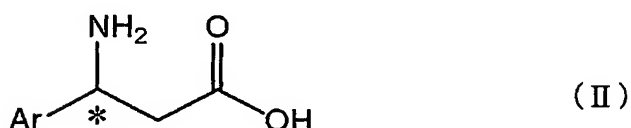
【0008】

(式中、Arは、置換基を有していても良いアリール基を示す。)

で示される3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解反応させて、一般式(II)

【0009】

【化7】



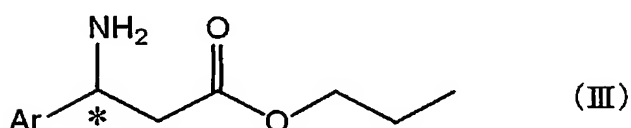
【0010】

(式中、Arは、前記と同義である。)

で示される光学活性(S又はR)-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸を生成させるとともに、一般式(III)

【0011】

【化8】



【0012】

(式中、Arは、前記と同義である。)

で示される未反応の光学活性(R又はS)-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-プロピルエステル(なお、一般式(II)の化合物とは逆の立体絶対配置を有する。)を得ることを特徴とする、光学活性3-アミノ-3-アリールプロピオン酸及び光学活性3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステルの製造方

法によって解決される。

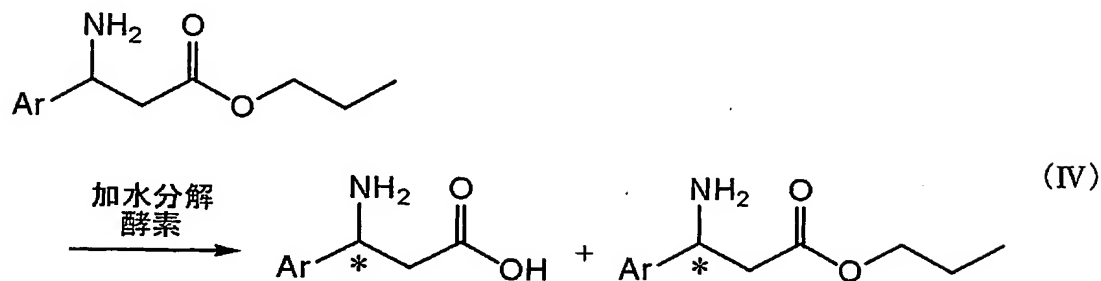
【0013】

【発明の実施の形態】

本発明の加水分解反応では、例えば、下記の一般式 (IV)

【0014】

【化9】



【0015】

(式中、Ar は、前記と同義である。)

で示されるように、加水分解酵素の存在下、前記の一般式 (I) で示される 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-プロピルエステルのラセミ体混合物 (以下、化合物 (I) と称することもある。) の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解させて、一般式 (II) で示される光学活性 (S 又は R) - 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 (以下、化合物 (II) と称することもある。) を生成させるとともに、一般式 (III) で示される未反応の光学活性 (R 又は S) - 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-プロピルエステル (以下、化合物 (III) と称することもある。) を得ることが出来る。なお、化合物 (II) と化合物 (III) は逆の立体絶対配置を有する。

【0016】

化合物 (I) の Ar は、置換基を有していても良いアリール基を示す。

【0017】

前記の「置換基を有していても良いアリール基」におけるアリール基とは、置換されているフェニル基又はナフチル基である。又、置換基を有していても良いアリール基における置換基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などの炭素原子数 1~4 のアルキル基 (なお、これらの基は、各種異性体を含

む。) ; ヒドロキシル基 ; 塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子等のハロゲン原子 ; エトキシ基等の炭素原子数2～4のアルコキシ基 (なお、これらの基は、各種異性体を含む。) ; メチレンジオキシ基等の炭素原子数1～4のアルキレンジオキシ基 ; ニトロ基等が挙げられる。

【0018】

このような「置換基を有していても良いアリール基」としては、具体的には、例えば、フェニル基、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2, 3-キシリル基、2, 6-キシリル基、2, 4-キシリル基、3, 4-キシリル基、メシチル基、2-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-プロトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等が挙げられるが、好ましくはフェニル基、2-トリル基、4-トリル基、2, 3-キシリル基、3, 4-キシリル基、4-ヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル基、3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、更に好ましくはフェニル基、4-トリル基、4-ヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、特に好ましくはフェニル基、4-トリル基である。

【0019】

本発明の加水分解反応において使用する化合物 (I) 及び比較例 3 で使用する原料は、例えば、アルデヒド化合物、マロン酸及び酢酸アンモニウムを反応させた後、酸触媒の存在下、*n*-プロピルアルコール又は *n*-ブチルアルコールを反応させることによって製造することが出来る (後の参考例 1～5 に記載)。

【0020】

前記の Ar を有する化合物 (I) の具体例としては、例えば、

- 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル、
- 、
- 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル、
- 、
- 3-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル、
- 、
- 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(4-シアノフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(2,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル、
- 、
- 3-アミノ-3-(2,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル、
- 、
- 3-アミノ-3-(1-ナフチル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(2-ピリジル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(2-チエニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(2-フリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(2-キノリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(4-エチルフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)プロピ
オン酸n-プロピルエステル

等が挙げられるが、好ましくは、

3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル

、
3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(2,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-プロ
ピルエステル、

3-アミノ-3-(2-ピリジル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)プロピ
オン酸n-プロピルエステル、

更に好ましくは、

3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(2,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-プロ
ピルエステル、

3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル

、
3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)プロピ
オン酸n-プロピルエステル、

特に好ましくは、

3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステルである。

【0021】

本発明の加水分解で使用する加水分解酵素としては、例えば、プロテアーゼ、エステラーゼ、リパーゼ等が挙げられるが、好ましくは酵母又は細菌から単離可能な微生物のリパーゼ、更に好ましくは *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) を起源とするリパーゼ（例えば、Amano PS (アmano エンザイム社製) 等）が使用される。なお、これらの加水分解酵素は、天然の形又は固定化酵素として市販品をそのまま使用することが出来、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。又、市販品に含有している酵素固定化剤を予め除去して使用することも出来る。

【0022】

前記加水分解酵素の使用量は、化合物 (I) 1 g に対して、好ましくは 0.1 ~ 1000 mg、更に好ましくは 1 ~ 200 mg である。

【0023】

本発明の加水分解反応は、好ましくは水溶媒中、緩衝液溶媒中、有機溶媒と水との2相系溶媒中、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒中で行われる。

【0024】

前記水としては、好ましくはイオン交換水、蒸留水等の精製された水が使用される。なお、水を溶媒として使用する場合には、生成する化合物 (II) を中和するために、炭酸水素カリウムや炭酸水素ナトリウム等の弱塩基を反応系内に存在させても良い。前記弱塩基の使用量は、化合物 (II) 1 mol に対して、好ましくは 0.5 ~ 1.0 mol である。

【0025】

前記緩衝液としては、例えば、リン酸ナトリウム水溶液、リン酸カリウム水溶液等の無機酸塩の水溶液；酢酸ナトリウム水溶液、クエン酸ナトリウム水溶液等の有機酸塩の水溶液が挙げられるが、好ましくは無機酸塩の水溶液、更に好ましくはリン酸ナトリウム水溶液、リン酸カリウム水溶液が使用される。これらの緩衝液は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0026】

該緩衝液の濃度は、好ましくは0.01~2mol/L、更に好ましくは0.05~0.5mol/Lであり、緩衝液のpHは、好ましくは4~9、更に好ましくは6~8である。

【0027】

前記有機溶媒としては、例えば、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンタン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはn-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、トルエン、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、更に好ましくはn-ヘキサン、シクロヘキサン、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、特に好ましくはシクロヘキサンが使用される。

【0028】

本発明の加水分解反応における溶媒（水溶媒、緩衝液溶媒、有機溶媒と水との2相系溶媒、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒）の使用量は、化合物（I）1gに対して、好ましくは2~200mL、更に好ましくは5~80mLである。

【0029】

本発明の加水分解反応において、溶媒として有機溶媒と水との2相系溶媒、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒を使用する場合の有機溶媒の使用量は、水又は緩衝液1mLに対して、好ましくは0.1~10mL、更に好ましくは0.5~5mLである。

【0030】

本発明の加水分解反応は、例えば、化合物（I）、加水分解酵素及び溶媒（水溶媒、緩衝液溶媒、有機溶媒と水との2相系溶媒、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒）を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは0~80℃、更に好ましくは10~50℃であり

、反応圧力は特に制限されない。

【0031】

本発明の加水分解反応によって得られた化合物 (II) 及び化合物 (III) は、例えば、反応終了後、反応液に適当な有機溶媒 (例えば、アセトニトリル、アセトン等) を加えて濾過することで化合物 (II) を取得することが出来、又、濾液の pH を調節した後に有機層を濃縮することによって化合物 (III) を取得することが出来る。なお、これらは、晶析、再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって、更に精製することも出来る。

【0032】

本発明の加水分解反応によって得られる化合物 (II) の具体例としては、例えば、

光学活性 (S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸、

光学活性 (S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (2 - クロロフェニル) プロピオン酸

、

光学活性 (S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (3 - クロロフェニル) プロピオン酸

、

光学活性 (S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸

、

光学活性 (S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロピオン酸

、

光学活性 (S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-ニトロフェニル) プロピオン酸

、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-シアノフェニル) プロピオン酸

、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2, 4-ジメトキシフェニル) プロ
ピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2, 4-メチレンジオキシフェニル
) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(1-ナフチル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2-ピリジル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2-チエニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2-フリル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2-キノリル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-エチルフェニル) プロピオン酸

、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒド
ロキシフェニル) プロピオン酸

等が挙げられるが、好ましくは、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル) プロピオン酸

、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン
酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-トリル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-ニトロフェニル) プロピオン酸

、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-シアノフェニル) プロピオン酸

、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2, 4-ジメトキシフェニル) プロ

ピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (2, 4 - メチレンジオキシフェニル)
) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (2, 4 - メチレンジオキシフェニル)
) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ピリジル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン
酸、

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオ
ン酸、

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ピリジル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (2 - チエニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (2 - フリル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (2 - キノリル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - ヒド
ロキシフェニル) プロピオン酸、

更に好ましくは、

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (2, 4 - メチレンジオキシフェニル)
) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン
酸、

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - ヒド

ロキシフェニル) プロピオン酸、

特に好ましくは、

光学活性 (S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸、

光学活性 (S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸

である。

【0033】

本発明の加水分解反応で反応しなかった未反応の化合物 (III) (化合物 (II) とは逆の立体絶対配置を有する。) の具体例としては、例えば、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸 n - プロピルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - クロロフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - クロロフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸

n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(4-シアノフェニル) プロピオン酸

n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(2, 4-ジメトキシフェニル) プロ

ピオン酸 n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(2, 4-メチレンジオキシフェニル

) プロピオン酸 n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(1-ナフチル) プロピオン酸 n-プ

ロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(2-ピリジル) プロピオン酸 n-プ

ロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(2-チエニル) プロピオン酸 n-プ

ロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(2-フリル) プロピオン酸 n-プロ

ピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(2-キノリル) プロピオン酸 n-プ

ロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(4-エチルフェニル) プロピオン酸

n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒド

ロキシフェニル) プロピオン酸 n-プロピルエステル

等が挙げられるが、好ましくは、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエ

ステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル) プロピオン酸

n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン

酸 n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(4-トリル) プロピオン酸 n-プロ

ピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(2, 4-メチレンジオキシフェニル)
) プロピオン酸 n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(2-ピリジル) プロピオン酸 n-プロ
ピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒド
ロキシフェニル) プロピオン酸 n-プロピルエステル、

更に好ましくは、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエ
ステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(4-トリル) プロピオン酸 n-プロ
ピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(2, 4-メチレンジオキシフェニル)
) プロピオン酸 n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル) プロピオン酸
n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン
酸 n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒド
ロキシフェニル) プロピオン酸 n-プロピルエステル、

特に好ましくは、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエ
ステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(4-トリル) プロピオン酸 n-プロ
ピルエステル

である。

【0034】

【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに

限定されるものではない。

【0035】

参考例1 (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (ラセミ体混合物) の合成)

イソプロピルアルコール250 mLに、ベンズアルデヒド17.7 g (0.17 mol)、マロン酸18.2 g (0.17 mol) 及び酢酸アンモニウム25.6 g (0.33 mol) を加え、攪拌しながら還流下 (80~90) °Cで7時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を0~5°Cで1時間攪拌した後に濾過し、白色粉末として、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (ラセミ体混合物) 19.2 gを得た (ベンズアルデヒド基準の単離収率: 70.0%)。

なお、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった。

【0036】

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm)、 $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$) : 3.06 (dd、1H、 $J=17.1$ 、6.8 Hz)、3.17 (dd、1H、 $J=17.1$ 、7.3 Hz)、4.76 (dd、1H、 $J=7.3$ 、6.8 Hz)、3.77 (s、2H)、7.45 (m、5H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm)、 CDCl_3) : 40.5、54.4、130.0、132.3、132.6、138.0、176.3

MS (EI) m/z : 165 (M^+)

MS (CI、 $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 166 (MH^+)

元素分析; Calcd: C, 65.44%; H, 6.71%; N, 8.48%

Found: C, 65.18%; H, 6.78%; N, 8.34%

【0037】

参考例2 (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステル (ラセミ体混合物) の合成)

n-プロピルアルコール6.0 mL (120 mmol) に、参考例1で合成した3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (ラセミ体混合物) 2.0 g (12.1 mmol) 及び濃硫酸1.78 g (18.2 mmol) を加え、攪拌しながら60°Cで4時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を減圧濃縮した後、6

mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、反応液の pH を 8.5 に調整した。次いで、酢酸エチル 10 mL 及び水 4 mL を加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステル（ラセミ体混合物）2.16 g を得た（3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸（ラセミ体混合物）基準の単離収率：86.1%）。

3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステル（ラセミ体混合物）の物性値は以下の通りであった。

【0038】

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CD_3CD) : 0.90 (d, 3H, $J=7.3$ Hz)、1.55–1.65 (tq, 2H, $J=7.3, 6.8$ Hz)、2.63 (d, 2H, $J=6.8$ Hz)、4.01 (t, 2H, $J=6.8$ Hz)、4.39 (d, 1H, $J=6.8$ Hz)、7.20–7.35 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm), CD_3CD) : 10.4、21.9、44.2、52.7、66.1、126.2、127.3、128.6、144.7、172.0

MS (EI) m/z : 207 (M^+)

MS (CI, $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 208 (MH^+)

元素分析; Calcd: C, 69.54%; H, 8.27%; N, 6.76%

Found: C, 68.86%; H, 8.22%; N, 6.60%

【0039】

実施例 1 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び (R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステルの合成)

pH 8.2 の 50 mmol/L リン酸カリウム水溶液 1.5 mL に、参考例 2 で合成した 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステル（ラセミ体混合物）300 mg (1.45 mmol) を加え 30℃ に保った。得られた混合物に同温度で *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名); アルドリッチ製) 15 mg を加え、攪拌しながら 30℃ で反応

させた。17時間後、反応混合物にアセトン1.0mLを加えて濾過し、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸108mg (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)基準の単離収率=45.0%)と酵素固定化剤12mgを混合物として得た。

(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸を常法によりn-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.3% eeであった。

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.9% eeであった。

なお、本反応におけるE値は1687であった。

【0040】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

光学活性3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル

カラム: キラルCD-Ph (0.46cmΦ×25cm、株式会社資生堂製)

溶媒: アセトニトリル/水 (=1/4 (容量比))

リン酸二水素カリウム40mM

リン酸でpH3.5に調整

流速: 1.0mL/min

温度: 30℃

波長: 220nm

【0041】

(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm)、 $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$): 3.06 (dd、1H、 $J=17.1$ 、6.8Hz)、3.17 (dd、1H、 $J=17.1$ 、7.3Hz)、4.76 (dd、1H、 $J=7.3$ 、6.8Hz)、3.77 (s、2H)、7.45 (m、5H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm)、 CDCl_3): 40.5、54.4、130.

0、132.3、132.6、138.0、176.3

MS (EI) m/z : 165 (M^+)

MS (CI, $i-C_4H_{10}$) m/z : 166 (MH^+)

元素分析; Calcd: C, 65.44%; H, 6.71%; N, 8.48%

Found: C, 65.18%; H, 6.78%; N, 8.34%

【0042】

なお、光学活性3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の絶対立体配置の決定は以下のようにして行った。実施例1で得られた光学活性3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の比旋光度 ($[\alpha]^{25}_D -7.96^\circ$ (C 1.0, H_2O)) と *Tetrahedron Asymmetry*, 6 (7), 1601 (1995) に記載されている (S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の比旋光度の符号 (文献値 $[\alpha]^{20}_D -6.42^\circ$ (C 1.0, H_2O)) とを比較し絶対立体配置を決定した。

【0043】

実施例2 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び (R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステルの合成)

pH 8.2 の 50 mmol/L リン酸カリウム水溶液 4.75 mL 及び *t*-ブチルメチルエーテル 0.25 mL の混合液に、参考例2で合成した3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 1.00 g (4.82 mmol) を加え 30℃ に保った。得られた混合物に同温度で *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名); アルドリッチ製) 50 mg を加え、攪拌しながら 30℃ で反応させた。15時間後、反応混合物にアセトン 3 mL を加えて濾過し、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 359 mg (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率 = 44.0%) と酵素固定化剤 37 mg を混合物として得た。

(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸を常法により *n*-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用

して光学純度を測定したところ 99.9% ee であった。

(R) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸 n - プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 99.9% ee であった。

なお、本反応における E 値は 10000 より大きかった。

又、(S) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸の物性値は実施例 1 で示したものと同様であった。

【0044】

実施例 3 ((S) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸及び (R) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸 n - プロピルエステルの合成)

pH 8.3 の 50 mmol/L 酢酸アンモニウム水溶液 4.75 mL 及び t - ブチルメチルエーテル 0.25 mL の混合液に、参考例 2 で合成した 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸 n - プロピルエステル (ラセミ体混合物) 1.00 g (4.82 mmol) を加え 30℃ に保った。得られた混合物に同温度で *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) を起源とするリパーゼ) Amano Lipase PS (商品名) ; アルドリッチ製) 50 mg を加え、攪拌しながら 30℃ で反応させた。15 時間後、反応混合物にアセトン 3 mL を加えて濾過し、(S) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸 359 mg (3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸 n - プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率 = 44.0%) と酵素固定化剤 38 mg を混合物として得た。

(S) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸を常法により n - プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 99.8% ee であった。

(R) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸 n - プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 79.4% ee であった。

なお、本反応における E 値は 1945 であった。

又、(S) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸の物性値は実施例 1 で示

したものと同様であった。

【0045】

実施例4 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルの合成)

pH 8.2の50 mmol/Lリン酸カリウム水溶液4.75 mLに、*Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名); アルドリッチ製) 50 mgを加え室温で30分攪拌した。その混合物を濾過し、得られた濾液にトルエン0.25 mL、参考例2で合成した3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物) 1.00 g (4.82 mmol)を加え30℃で攪拌しながら反応させた。18時間後、反応混合物にアセトン3 mLを加えて濾過し、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸359 mg (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物) 基準の単離収率=44.0%)と酵素固定化剤38 mgを混合物として得た。

(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸を常法によりn-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.5% eeであった。

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.9% eeであった。

なお、本反応におけるE値は4038であった。

又、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の物性値は実施例1で示したものと同様であった。

【0046】

実施例5 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルの合成)

pH 8.2の10 mmol/Lリン酸カリウム水溶液5.0 mLに、*Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*)

を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名); アルドリッチ製) 100 mg を加え室温で 30 分攪拌した。その混合物を濾過し、得られた濾液にシクロヘキサン 5.0 mL、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 2.00 g (9.65 mmol) を加え 30℃ で攪拌しながら反応させた。20 時間後、反応混合物にアセトン 3 mL を加えて、0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 622 mg (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率 = 43.0%) を得た。次いで、濾液を減圧下で濃縮した後、酢酸エチルを 5 mL 加え有機層を抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮して、(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステル 920 mg (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率 = 46.0%) を得た。

(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸を常法により *n*-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 96.7% ee であった。

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 99.6% ee であった。

なお、本反応における E 値は 1897 であった。

又、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の物性値は実施例 1 で示したものと同様であった。

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステルの物性値は以下の通りであった。

【0047】

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm)、 CD_3CD) : 0.90 (d、3H、 $J=7.3$ Hz)、1.55–1.65 (tq、2H、 $J=7.3$ 、6.8 Hz)、2.63 (d、2H、 $J=6.8$ Hz)、4.01 (t、2H、 $J=6.8$ Hz)、4.39 (d、1H、 $J=6.8$ Hz)、7.20–7.35 (m、5H)

^{13}C -NMR (δ (ppm), CD_3CD): 10.4、21.9、44.2、52.7、66.1、126.2、127.3、128.6、144.7、172.0

MS (EI) m/z : 207 (M^+)

MS (CI, $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 208 (MH^+)

元素分析; Calcd: C, 69.54%; H, 8.27%; N, 6.76%

Found: C, 68.86%; H, 8.22%; N, 6.60%

【0048】

比較例1 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステルの合成)

pH 8.2の50 mmol/Lリン酸カリウム水溶液1.5 mLに、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル(ラセミ体混合物) 300 mg (1.67 mmol)を加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でBurkholderia cepacia (Pseudomonas cepacia)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS (商品名); アルドリッチ製) 15 mgを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。15時間後、反応混合物にアセトン0.5 mLを加えて濾過し、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸96.8 mg (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル(ラセミ体混合物)基準の単離収率=35.0%)と酵素固定化剤10 mgを混合物として得た。

(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸を常法によりn-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ49.9% eeであった。

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ46.8% eeであった。

なお、本反応におけるE値は4であった。

又、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の物性値は実施例1で示したものと同様であった。

【0049】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

光学活性 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル

カラム：キラル CD-Ph (0.46 cmΦ×25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル／水 (=1／9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mM

リン酸で pH 3.5 に調整

流速：0.5 mL/min

温度：30℃

波長：220 nm

【0050】

比較例 2 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び (R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステルの合成)

pH 8.2 の 50 mmol/L リン酸カリウム水溶液 1.5 mL に、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル (ラセミ体混合物) 300 mg (1.55 mmol) を加え 30℃ に保った。得られた混合物に同温度で *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名)；アルドリッチ製) 13 mg を加え、攪拌しながら 30℃ で反応させた。13 時間後、反応混合物にアセトン 0.5 mL を加えて濾過し、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 103 mg (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率 = 40.0%) と酵素固定化剤 10 mg を混合物として得た。

(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸を常法により n-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 98.8% ee であった。

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 95.3% ee であった。

なお、本反応におけるE値は628であった。

又、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の物性値は実施例1で示したものと同様であった。

【0051】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

光学活性3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル

カラム：キラルCD-Ph (0.46 cm Φ ×25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル／水 (=1／9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mM

リン酸でpH 3.5に調整

流速：0.5 mL/min

温度：30℃

波長：220 nm

【0052】

参考例3 (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル (ラセミ体混合物) の合成)

n-ブチルアルコール 25 mL (0.27 mol) に、参考例1で合成した3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (ラセミ体混合物) 5.00 g (30.3 mmol) 及び濃硫酸 6.0 g (61.2 mmol) を加え、攪拌しながら70～80℃で4時間反応させた。反応終了後、得られた反応液に水 10 mL 及び6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、反応液のpHを7～8に調整した。次いで、塩化ナトリウム 1 g を加え分液した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル (ラセミ体混合物) 6.90 g を得た (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (ラセミ体混合物) 基準の単離収率：88.1%)。

3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった。

【0053】

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CD_3CD) : 0.90 (t, 3H, $J=7.3$ Hz)、1.32 (tq, 2H, $J=7.6, 7.3$ Hz)、1.56 (dt, 2H, $J=7.6, 6.8$ Hz)、1.91 (s, 2H) 2.64 (d, 2H, $J=6.8$ Hz)、4.06 (t, 2H, $J=6.8$ Hz)、4.39 (t, 1H, $J=6.8$ Hz)、7.20–7.35 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm), CD_3CD) : 13.7、19.1、30.6、44.1、52.7、64.4、126.2、127.4、128.6、144.6、172.0

MS (EI) m/z : 221 (M^+)

MS (CI, $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 222 (MH^+)

【0054】

比較例3 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステルの合成)

pH 8.2の50mmol/Lリン酸カリウム水溶液1.5mLに、参考例3で合成した3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル(ラセミ体混合物)300mg(1.36mmol)を加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でBurkholderia cepacia (Pseudomonas cepacia)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品名);アルドリッチ製)15mgを加え、攪拌しながら30℃で5時間反応させた。しかしながら、反応は殆ど進行せず、目的物生成物を得ることは出来なかった。

【0055】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

光学活性3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル

カラム: キラルCD-Ph (0.46cm Φ ×25cm、株式会社資生堂製)

溶媒 : アセトニトリル/水 (=1/4 (容量比))

リン酸二水素カリウム40mM

リン酸でpH3.5に調整

流速 : 1.0mL/min

温度 : 30℃

波長 : 220nm

【0056】

比較例4 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステルの合成)

pH 8.2の50mmol/Lリン酸カリウム水溶液1.35mL及びt-ブチルメチルエーテル0.15mLに、参考例3で合成した3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル(ラセミ体混合物)300mg(1.36mmol)を加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でBurkholderia cepacia (Pseudomonas cepacia)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品名);アルドリッチ製)15mgを加え、攪拌しながら30℃で18時間反応させた。

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ23.0% eeであった。

なお、本反応におけるE値は9であった。

【0057】

比較例5 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸イソプロピルエステルの合成)

pH 8.2の50mmol/Lリン酸カリウム水溶液1.5mLに、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸イソプロピルエステル(ラセミ体混合物)300mg(1.45mmol)を加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でBurkholderia cepacia (Pseudomonas cepacia)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品名);アルドリッチ製)15mgを加え、攪拌しながら30℃で3時間反応させた。しかしながら、反応は殆ど進行せず、目的物生成物を得ることは出来なかった。

【0058】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸イソプロピルエステル(ラセミ体混合物)

) 及び3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (ラセミ体混合物)

カラム: Cadenza CD-C18 (4.6 cm Φ × 150 mm、ダイセル
化学工業株式会社製)

溶媒 : アセトニトリル/水 (= 2/3 (容量比))

リン酸二水素カリウム 10 mM

pH 6.0

波長 : 254 nm

流速 : 0.6 mL/min

温度 : 40 °C

【0059】

参考例4 (3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 (ラセミ体混合物) の
合成)

エタノール250 mlに、4-トリルアルデヒド50.0 g (0.42 mol)、マロン酸47.6 g (0.46 mol) 及び酢酸アンモニウム64.2 g (0.83 mol)を加え、攪拌しながら還流下(80~90 °C)で7.5時間反応させた。得られた反応液を0~5 °Cで30分間攪拌した後に濾過し、白色粉末として、3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 51.4 gを得た(4-トリルアルデヒド基準の単離収率: 68.9%)。

3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 (ラセミ体混合物)の物性値は以下の通りであった。

【0060】

¹H-NMR (δ (ppm)、D₂O+DCI) : 2.30 (s、3H)、3.04 (dd、1H、J=17.1、6.8 Hz)、3.20 (dd、1H、J=17.1、7.3 Hz)、4.74 (dd、1H、J=7.3、6.8 Hz)、7.29 (d、2H、8.3 Hz)、7.36 (d、2H、8.3 Hz)

¹³C-NMR (δ (ppm)、CDCl₃) : 23.4、40.7、54.4、130.0、133.0、135.0、143.1、176.3

MS (EI) m/z : 179 (M⁺)

MS (CI、i-C₄H₁₀) m/z : 180 (MH⁺)

元素分析; Calcd: C, 67.02%; H, 7.31%; N, 7.82%

Found: C, 67.05%; H, 7.40%; N, 7.66%

【0061】

参考例5 (3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル (ラセミ体混合物)の合成)

n-プロピルアルコール50mL (1.03mol)に、参考例4で合成した3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 10.0g (55.8mmol) 及び濃硫酸8.2g (83.6mmol)を加え、攪拌しながら60℃で4時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を減圧濃縮した後、28%アンモニア水溶液を加えて、反応液のpHを8.5に調整した。次いで、酢酸エチル50mL及び水20mLを加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮、無色液体として、3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 10.9gを得た (3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 基準の単離収率: 88.0%)。

3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル (ラセミ体混合物)の物性値は以下の通りであった。

【0062】

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CD_3CD): 0.90 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.62 (tq, 2H, $J=7.3, 6.8\text{ Hz}$), 2.30 (s, 3H), 2.62 (d, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.02 (t, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.36 (d, 1H, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.11 (d, 2H, 8.3 Hz), 7.23 (d, 2H, 8.3 Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm), CD_3CD): 10.4, 21.0, 22.0, 44.2, 52.4, 66.0, 126.1, 129.2, 136.8, 141.9, 172.1

MS (EI) m/z : 221 (M^+)

MS (CI, $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 222 (MH^+)

【0063】

実施例 6 ((S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸及び(R又はS)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 n-プロピルエステルの合成)

pH 8.2 の 50 mmol/L リン酸カリウム水溶液 2.5 mL に、参考例 5 で合成した 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 500 mg (2.26 mmol) を加え 30℃ に保った。得られた混合物に同温度で *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名); アルドリッチ製) 25 mg を加え、攪拌しながら 30℃ で反応させた。16 時間後、反応混合物にアセトン 1 mL を加えて濾過し、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 364 mg (3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の収率 = 45.0%) 及び酵素固定化剤 20 mg を混合物として得た。

((S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸を常法により n-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 98.7% ee であった。

((R又はS)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 n-プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 98.6% ee であった。

なお、本反応における E 値は 772 であった。

【0064】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

光学活性 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 n-プロピルエステル

カラム: キラル CD-Ph (0.46 cmΦ × 25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒: アセトニトリル/水 (= 1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mM

リン酸で pH 3.5 に調整

流速: 1.0 mL/min

温度: 30℃

波長 : 220 nm

【0065】

(S又はR) - 3-アミノ-3-(4-トリル) プロピオン酸の物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm)、 $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$) : 2.30 (s、3H)、3.04 (dd、1H、 $J=17.1$ 、6.8 Hz)、3.20 (dd、1H、 $J=17.1$ 、7.3 Hz)、4.74 (dd、1H、 $J=7.3$ 、6.8 Hz)、7.29 (d、2H、8.3 Hz)、7.36 (d、2H、8.3 Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm)、 CDCl_3) : 23.4、40.7、54.4、130.0、133.0、135.0、143.1、176.3

MS (EI) m/z : 179 (M^+)

MS (CI、 $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 180 (MH^+)

元素分析; Calcd: C, 67.02%; H, 7.31%; N, 7.82%

Found: C, 67.05%; H, 7.40%; N, 7.66%

比旋光度: $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +2.93^\circ$ (C 1.0, 2N HCl)

【0066】

(R又はS) - 3-アミノ-3-(4-トリル) プロピオン酸 *n*-プロピルエステルの物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm)、 CD_3CD) : 0.90 (t、3H、 $J=7.3$ Hz)、1.62 (tq、2H、 $J=7.3$ 、6.8 Hz)、2.30 (s、3H)、2.62 (d、2H、 $J=6.8$ Hz)、4.02 (t、2H、 $J=6.8$ Hz)、4.36 (d、1H、 $J=6.8$ Hz)、7.11 (d、2H、8.3 Hz)、7.23 (d、2H、8.3 Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm)、 CD_3CD) : 10.4、21.0、22.0、44.2、52.4、66.0、126.1、129.2、136.8、141.9、172.1

MS (EI) m/z : 221 (M^+)

MS (CI、 $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 222 (MH^+)

【0067】

実施例 7 ((S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸及び (R又はS)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 n-プロピルエステルの合成)

pH 8.2 の 10 mmol/L リン酸カリウム水溶液 4.75 mL に、Burkholderia cepacia (Pseudomonas cepacia) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名); アルドリッチ製) 50 mg を加え室温で 30 分攪拌した。その混合物を濾過し、得られた濾液に t-ブチルメチルエーテル 0.25 mL、参考例 4 で合成した 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 1.00 g (4.52 mmol) を加え攪拌しながら 30℃ で反応させた。16 時間後、反応混合物にアセトン 3 mL を加えて濾過し、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 348 mg (3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の収率 = 43.0%) を得た。次いで、濾液を減圧下で濃縮した後、酢酸エチル 10 mL、水 5 mL 及び 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え pH を 8.0 に調整した。有機層を分液して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮して、(R又はS)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステル 450 mg (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率 = 45.0%) を得た。

(S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸を常法により n-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 97.1% ee であった。

(R又はS)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 n-プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 99.9% ee であった。

なお、本反応における E 値は 663 であった。

又、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸及び (R又はS)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 n-プロピルエステルの物性値は実施例 6 で示したものと同様であった。

【0068】

比較例 7 ((S)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステルの合成)

pH 8.2 の 50 mmol/L リン酸カリウム水溶液 2.5 mL に、3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステル (ラセミ体混合物) 500 mg (2.41 mmol) を加え 30℃ に保ち、同温度で *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名); アルドリッチ製) 25 mg を加え、攪拌しながら 30℃ で反応させた。16 時間後、反応混合物にアセトン 1.0 mL を加えて濾過し、(S)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 173 mg (3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率 = 40.0%) と酵素固定化剤 20 mg を混合物として得た。

(S)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸を常法によりエチルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 88.4% ee であった。

(R)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 47.2% ee であった。

なお、本反応における E 値は 26 であった。

又、(S)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸の物性値は実施例 6 で示したものと同様であった。

【0069】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

光学活性 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステル

カラム: キラル CD-Ph (0.46 cmΦ × 25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒: アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mM

リン酸で pH 3.5 に調整

流速 : 0.5 mL/min

温度 : 30℃

波長 : 220 nm

【0070】

【発明の効果】

本発明により、簡便な方法によって、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステル（ラセミ体混合物）から、高いE値で、同時に光学活性（S又はR）-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸と光学活性（R又はS）-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステルとを得る、工業的に好適な光学活性3-アミノ-3-アリールプロピオン酸及び光学活性3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステルの製造方法を提供することが出来る。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、簡便な方法によって、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステル(ラセミ体混合物)から、高いE値で、同時に光学活性(S又はR)-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸と光学活性(R又はS)-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステルとを得る、工業的に好適な光学活性3-アミノ-3-アリールプロピオン酸及びエステルの製造方法を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の課題は、加水分解酵素の存在下、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)を選択的に加水分解反応させて、光学活性(S又はR)-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸を生成させるとともに、未反応の光学活性(R又はS)-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-プロピルエステルを得ることを特徴とする、光学活性3-アミノ-3-アリールプロピオン酸及び光学活性3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステルの製造方法によって解決される。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-071459
受付番号	50300429401
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成15年 3月18日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 3月17日
-------	-------------

次頁無

特願 2 0 0 3 - 0 7 1 4 5 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 0 2 0 6]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 1 月 4 日

[変更理由]

住所変更

住 所

山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 9 6

氏 名

宇部興産株式会社